

仿制药研发中常见问题的案例分析

2017-12-29 梅喆 药事纵横

仿制药研发中常见问题的案例分析

梅喆

PHARMAGUIDER

 药事纵横

内容

- 案例1#：辅料对制剂稳定性的影响
- 案例2#：起始原料的杂质控制
- 案例3#：仿制药开发中的多晶型

药事纵横

案例1#：仿制药与RLD加速试验对比发现，仿制药的杂质增加速度大于参比，什么原因？

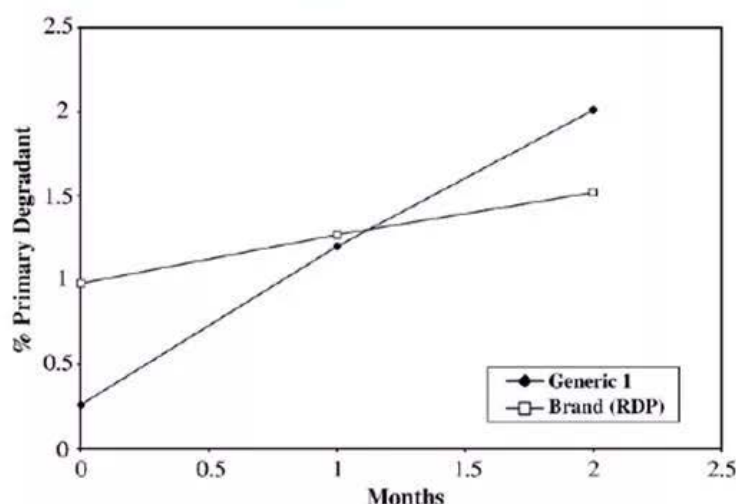


Fig. 1. Growth of the primary degradant in the test formulation and in the reference drug product under accelerated stability conditions (40 °C/75% RH).

- 仿制药处方中的辅料种类与RLD一致，只是有一种辅料的级别不同（流动性稍好）。
- 杂质变化趋势图显示：0时间仿制药中主要水解杂质及总杂质（0.26%、0.4%）均低于RLD（0.98%、1.6%），然而随着时间的变化，仿制药中杂质的增加速度大于RLD。

Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 56–63

药事纵横

问题分析：Why？

- 原因1 • 包材影响？
- 原因2 • 水分影响？
- 原因3 • pH值影响？
- 原因4 • 辅料的差异？

药事纵横

试验1：不同包材考察试验

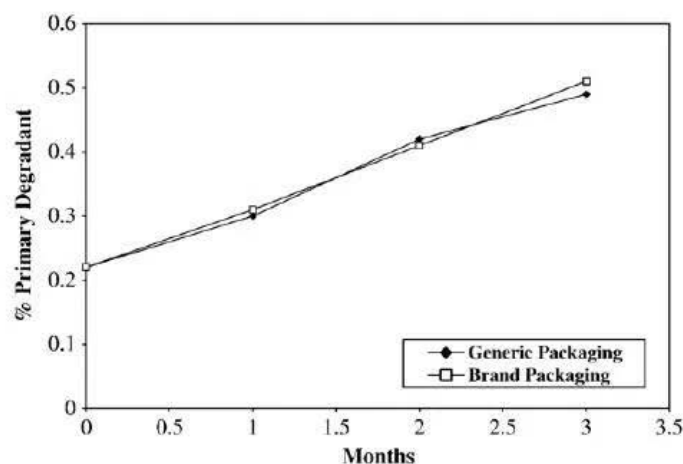


Fig. 2. Effect of the packaging on the growth of the primary degradant. Reference drug product in the generic packaging and in its original packaging at 40 °C/75% RH. Note: Brand lot is different from the lot referenced in Fig. 1.

- 把RLD采用仿制药包装进行包装，与原包装进行了加速3个月的对比，结果表明，二者基本一致，说明不同包材对RLD基本无影响，仿制药包材可行。包材不是主要影响因素。

药事纵横

试验2：水分的考察

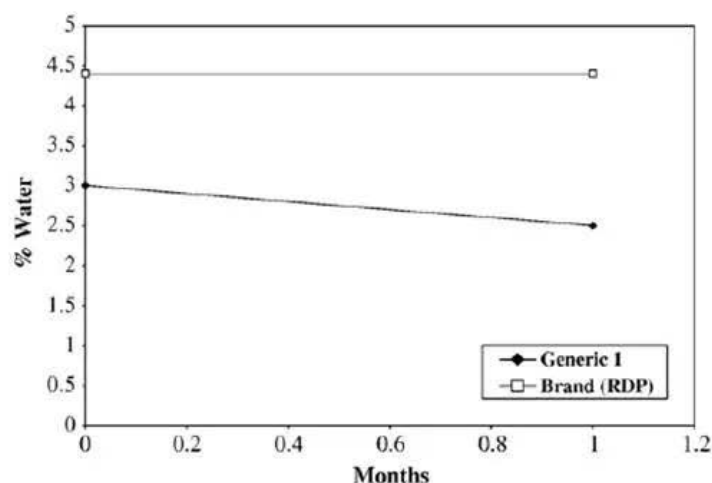


Fig. 3. Change of water content of the tablets under accelerated stability conditions (40 °C/75% RH).

- 对加速条件下的水分进行评估。结果0时间RLD大于仿制药，加速1月后仿制药水分在下降，RLD基本不变，仿制药水分低于RLD，说明水分也不是主要原因。

药事纵横

试验3：pH值的考察

- 根据本品之前的研究结果，该杂质主要是通过碱水解途径形成的，因此考察了处方的pH值的差异。
- 各取1片量粉末，加少量水搅拌，测定pH值，结果发现仿制药与RLD相似。
- pH值对比试验结果说明，pH值也不是主要原因。
- 那会是什么呢？？

药事纵横

试验4：辅料差异分析

- 经分析，仿制药中采用了一种流动性好的一种辅料，该辅料中含有二氧化硅。
- 继续分析，二氧化硅可能会导致该降解杂质的产生
- 采用含与不含二氧化硅的这种辅料制成两种样品，与RLD一起进行60℃/72h的高温试验对比。

药事纵横

试验4：辅料差异分析

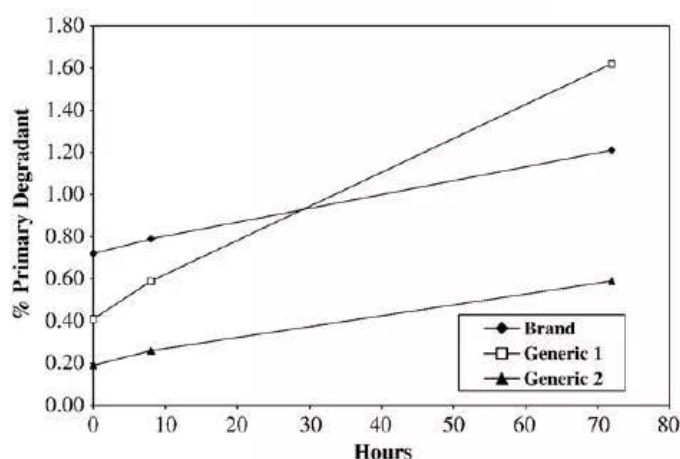


Fig. 4. Growth of the primary degradant in generic formulation #1 (excipient with silicon dioxide) and #2 (excipient without silicon dioxide) at 60 °C (closed container, ambient humidity).

- 处方1□（含二氧化硅的辅料）与处方2▲（不含二氧化硅的辅料）相比，前者杂质增加明显，后者与RLD◆增加速率基本一致，且始终低于RLD。

药事纵横

案例1总结与启示：辅料对制剂稳定性的影响

- 本例说明辅料种类即使相同，但级别（或其中的某些杂质）仍然可能影响最终产品的稳定性。
- 启示1：通常，在一致性评价中，常见的做法是获得详细的RLD处方工艺信息，仿制药的处方尽可能与RLD一致。如果没有专利问题，这当然是一个很好的起点。
- 启示2：反向工程（Reverse engineering study）是为了获得RLD的辅料信息（Q1、Q2）。然而，有时很难获得某种辅料的其他关键信息（我们可以称之为Q3），如来源、级别、型号、杂质……。
- 启示3：有时刻限于某种辅料来源，研发人员会采用某种类似的辅料替代。然而，有些问题可能随之而来，例如本例中的稳定性问题。影响产品的关键物料属性来自多方面，需要结合药物结构特点进行综合分析。

 药事纵横

案例1总结与启示：辅料对制剂稳定性的影响

- 启示4：水解杂质是药物中常见的一类杂质，酸、碱水解一般通过降解试验进行考察，有些人员往往认为实际贮藏过程中怎么会有酸碱呢？本例中揭示出，制剂中的酸碱微环境可以由辅料或辅料中的杂质引入。所以某些制剂需要严格控制辅料的pH值。在仿制药开发中需要对药物的pH值进行对比分析。
- 启示5：杂质增加出现交叉现象是很常见的，本例提供了一般的分析思路：包材、水分、pH、辅料差异。此外，甚至还可能包括相容性、在色谱柱上的保留时间等影响。
- 启示6：在制剂开发中要特别重视药物的理化性质、结构式、降解机理、降解杂质的文献调研，在充分了解原辅料特性等基础上，通过试验进行验证、对比分析，找出影响因素，控制这些因素。

 药事纵横

案例2#：起始原料的杂质如何制定控制标准？如何确定研究思路？

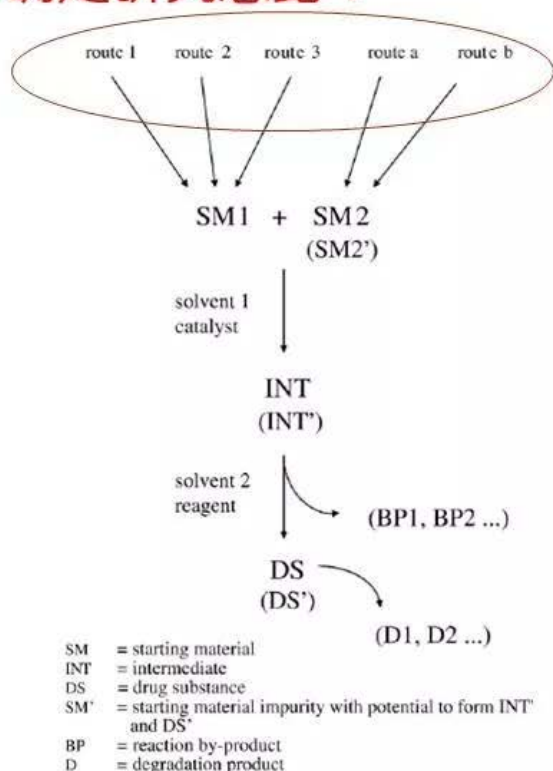


Fig. 1. General reaction scheme for a drug substance synthetic process.

- 根据ICH Q7、Q8、Q9、Q11等要求，起始物料的选择与控制已经非常关键。也经常成为研究缺陷之一。
- 一个起始物料往往企业很难获得准确的合成路线，得到的路线可能是“不真实的”。
- 在“不真实的”路线基础上进行杂质分析、杂质控制，其问题可想而知：实际检出的杂质，理论上不会产生；出现其他残留溶剂峰，而且还很大。
- **怎么办？？自欺欺人，还是主动研究？？**

药事纵横

思路1：根据可能的合成路线和信息获得潜在杂质信息

- 如果厂家愿意提供真实的工艺路线，是可以获得杂质信息的。
- 如果不提供真实路线或者不提供路线，可根据文献汇总工艺，进行杂质谱分析。
- 反向分析：对样品杂质进行LC-MS等分析，进行结构确证分析，推断合成路线，推断结构。
- 杂质获得途径：厂家提供、外购、自制

药事纵横

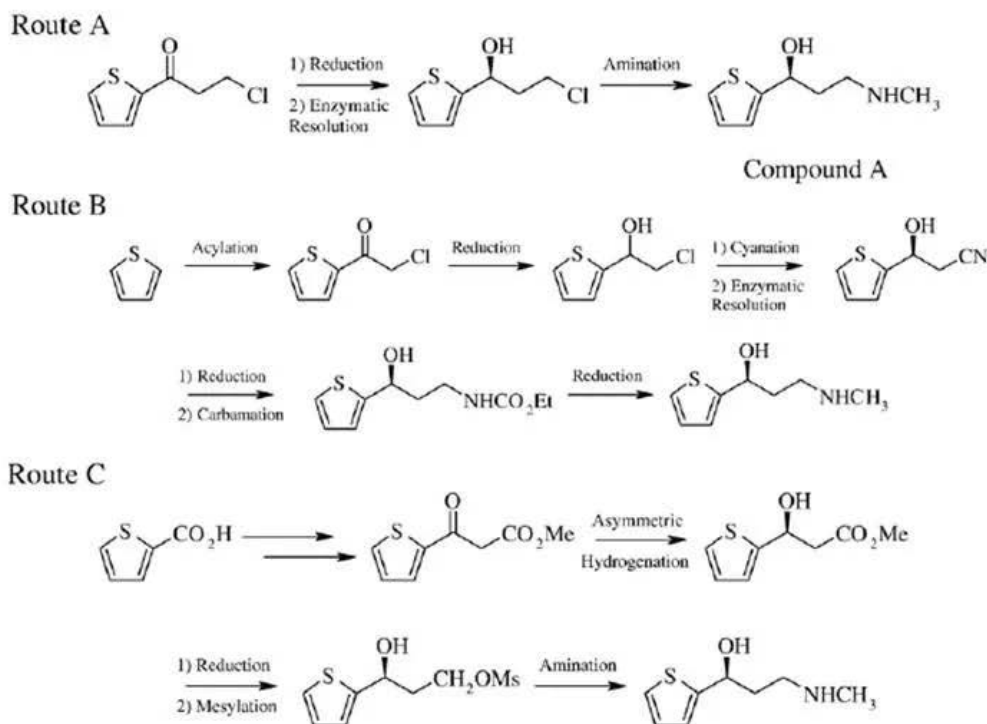


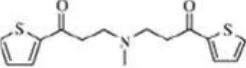
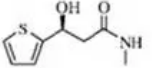
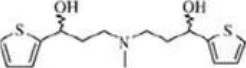
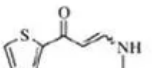
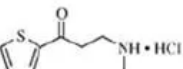
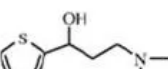
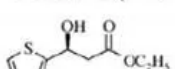
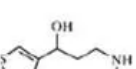
Fig. 8. Three different published routes for the synthesis of Compound A.

案例中起始原料A，市场上有3种工艺，进行汇总分析，每种工艺中的杂质都不同

Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 12–28 药事纵横

Table 1

Potential impurities from the synthesis of Compound A

Potential Impurity	Potential Source	Potential Impurity	Potential Source
 Keto dimer	A potential by-product in Cmpd A	 Amide-alcohol	A potential intermediate Cmpd A
 Diol dimer	A potential by-product in Cmpd A	 Enaminone	A potential intermediate Cmpd A
 Monomethyl amino ketone (MMAK)	A potential intermediate Cmpd A	 RTAA	A potential intermediate Cmpd A
 Ester-alcohol	A potential intermediate Cmpd A	 3-Isomer	A potential by-product in Cmpd A

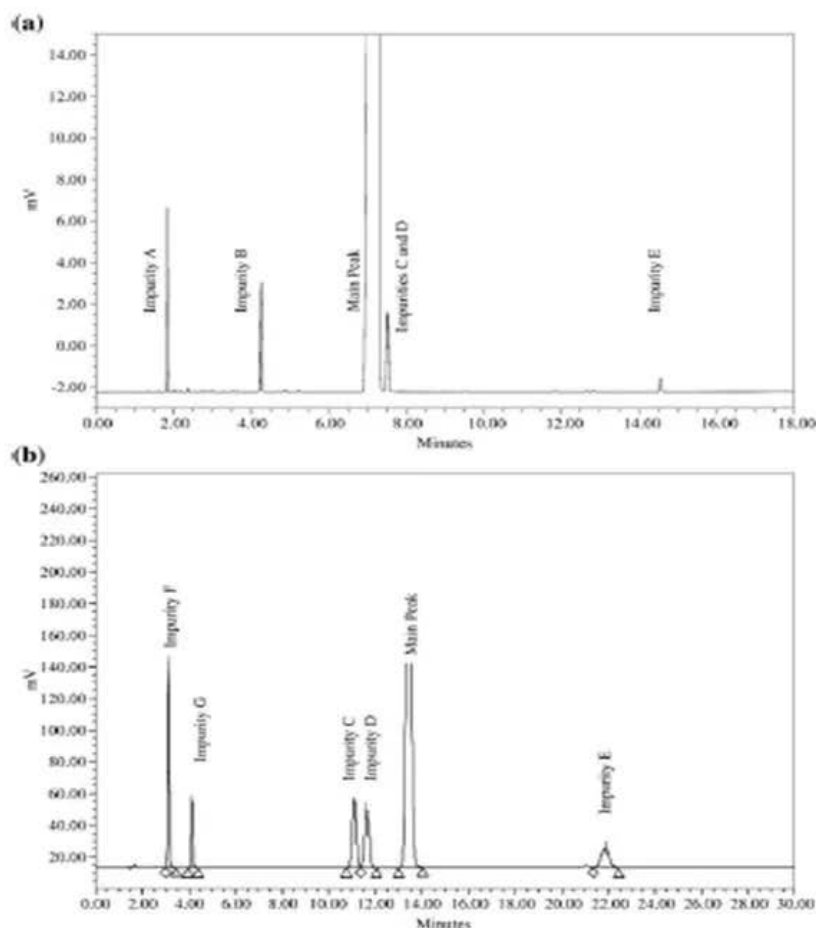
根据起始原料A市场上的三种工艺，分析潜在杂质，作为方法开发的基础

思路2：选择合理的分析方法

- HPLC-UV/ELSD
- GC-FID/ECD
- HPLC+GC，分多个系统控制
- TLC

起始原料杂质多样，往往使用单一的方法很难进行研究和控制，因此需要根据具体情况选择方法。往往是多种方法相结合的方式。

药事纵横



- HPLC和GC多系统控制
- GC法测定A-E，但C、D不能分开
- HPLC法分开了C、D，更测定了F、G

药事纵横

思路3：加标验证试验与标准制定

Table 2

Results from spiking studies of the undesired enantiomer into the reaction process

%Undesired enantiomer spiked into process	%Undesired enantiomer in product before crystallization	%Racemization ($\Delta\%$ undesired enantiomer from process)	%Undesired enantiomer in final product
1.06	2.19	1.13	0.11
3.06	4.12	1.06	0.18
4.06	5.03	0.97	0.20
5.05	6.12	1.07	0.38
7.05	8.07	1.02	1.69

Undesired enantiomer is removed to levels below 0.5% despite undesired enantiomer levels up to 6% prior to crystallization.

起始原料中杂质对API质量的影响，应通过试验进行评估，为标准制定提供依据。如本例中起始原料中加入5.05%异构体进行反应，尽管结晶前存在6.12%异构体杂质，但工艺仍可以保证API中的异构体杂质低于0.5%的拟定限度。工艺的清除率约1%。

药事纵横

案例2总结与启示：起始物料的质量控制： 科学+风险

- 原料药中的杂质来源与类型：
 - 起始原料 (★)
 - 中间体
 - 副产物
 - 试剂
 - 残留溶剂
 - 金属催化剂
 - 异构体杂质
 - 毒性杂质
 - 其他多晶型杂质

缺少对起始原料的了解，能制定好科学合理的源头控制、过程控制、终点控制吗？能保证工艺的稳定性吗？

药事纵横

案例3#：难溶性药物中，加与不加吐温80对溶出曲线的影响（对BE的影响），引发的思考

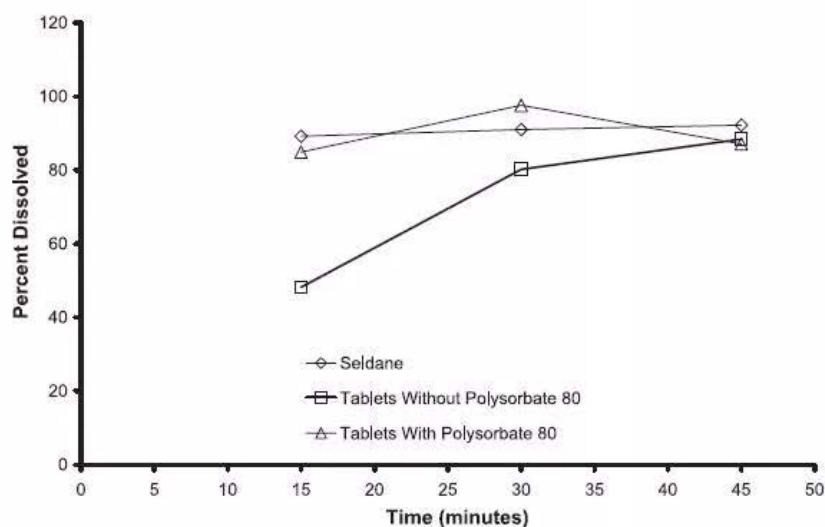


Fig. 1. Dissolution study for the development of terfenadine tablets. USP XXII dissolution with paddles at 50 rpm in 900 ml pH 1.4 HCl.

加入吐温80的处方与参比较相似，不加的溶出很低。

Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 391 – 395

药事纵横

背景分析：

- Terfenadine是一种多晶型药物，文献报道具有三种晶型，Ploymorph I、II、III。
- Ploymorph I：甲醇重结晶，熔点最高，最稳定
- Ploymorph II：乙醇重结晶
- Ploymorph III：异丙醇重结晶，亚稳态
- 市场上存在的多为I、II的混合物，本例中使用的为I晶型。低溶解性，0.01mg/mL（水）、0.12mg/mL（0.1M盐酸），但吸收快。
- 最初处方BE不等效，吸收速度和程度慢于参比。

药事纵横

解决方法：

- 在处方中增加吐温80，改善疏水性原料的润湿性，增加溶出。
- 在15min点，不使用吐温80的处方溶出量明显低于参比。

 药事纵横

案例3总结与启示：

- **启示1：**难溶性药物往往存在多晶型，因此需要进行多晶型考察，包括采用不同方法，如XRD、DSC法、IR法、mp法等，要注意多批次API的比较。
- **启示2：**对于仿制药研发，首先要确定API的晶型，及其稳定性，关注晶型BE、生产工艺、稳定性的影响。这些往往在质量标准中不进行规定，需要进行文献和专利的检索。
- **启示3：**多晶型影响生物利用度、稳定性、溶出度等等（详见ICH Q6）。
- **启示4：**多晶型容易受温度、剂型、稳定性影响发生转化。API合成工艺应能持续稳定的生产出目标晶型。
- **启示5：**平衡溶解度是一个很关键的参数，往往比溶出曲线的差异更明显，测定起来也更容易。

 药事纵横

多批次样品的DSC考察结果

Table 2

DSC survey of spironolactone

Sample	T_{peak} (°C)	ΔH (J/g)
1	208.7	48.5
2	208.7	52.5
3	208.7	52.7
4	208.3	49.8
5	208.7	51.3
6	209.0	51.5
7	208.6	52.2
8	209.3	50.4
9	208.7	51.9
10	208.7	52.2
Mean (R.S.D.)	208.7 (0.1%)	51.3 (2.6%)

通过 T 值和熔化热值 (ΔH) 进行判断, 批间一致性良好, 生产工艺稳定, 因此可以不用制定标准进行控制。

 药事纵横

案例3总结与启示:

- **启示6:** 难溶性药物的溶出往往受粒度与润湿性的影响。在处方工艺研究中应从粒度分布、润湿剂的角度进行重点筛选。
- **启示7:** 有时候, 多晶型对BE的影响很难发现。所以尽量选择与原研一致的晶型, 确定原研的晶型就变得很重要。往往高水溶性药物多晶型对BE的影响小, 晶型控制往往不需要。
- **启示8:** 多晶型可具有不同的外部特征, 如晶癖 (crystal habits), 可引起流动性、可压性、粘性等问题。

 药事纵横

